

Ερευνητική εργασία Research article

Αξιολόγηση της ύφεσης της μανιακής συμπτωματολογίας μετά από χορήγηση αντιψυχωσικής αγωγής

Μ. Γεωργιάδης, Δ. Κατσιαμάνης, Δ. Γρηγοριάδης, Ι. Σταθάκης

Ψυχιατρικό Τμήμα Ενηλίκων, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2007, 18:59–66

Μελετήθηκε η πορεία ασθενών με διπολική διαταραχή-I, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν για μανιακό επεισόδιο, με στόχο την αναζήτηση του χρονικού σημείου επέλευσης της μεταβολής στις εκδηλώσεις της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς σε σχέση με την ημερήσια ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου. Για το λόγο αυτόν, έγινε μετατροπή στις χορηγηθείσες δόσεις (mg ημερησίως) των αντιψυχωσικών φαρμάκων με ουσία αναφοράς τη ρισπεριδόνη. Μελετήθηκαν 42 (13 άνδρες) νοσηλευόμενοι ασθενείς (μέση ηλικία 41,6 έτη). Για την αξιολόγηση της βαρύτητας των μανιακών συμπτωμάτων των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα του Young (Young Mania Rating Scale). Ακολουθήθηκε η ανά εβδομάδα αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων του κάθε ασθενούς έως και την 8η εβδομάδα νοσηλείας. Η μεταβολή στα συμπτώματα μανίας, για το 76% των ασθενών, βρέθηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση ($P < 0,01$) από την 1η προς την 4η, που συνεχίστηκε έως και την 8η εβδομάδα νοσηλείας, με μέση γενική τιμή YMRS 39,3, 29 και 23,3, αντίστοιχα. Η αύξηση της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού σε 9,3 mg ρισπεριδόνης ($SD \pm 1,3$) κατά την 3η περίπου εβδομάδα νοσηλείας δείχνει το χρόνο έναρξης βελτίωσης των συμπτωμάτων της μανίας. Τα ευρήματα συζητούνται αναφορικά με το χρόνο μεταβολής των συμπτωμάτων, ως σημείο ύφεσης, αλλά και ως σημείο δράσης και αποτελεσματικότητας της αντιψυχωσικής αγωγής (ως ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού).

Λέξεις ευρετηρίου: Διπολική διαταραχή I, μανιακή συμπτωματολογία, κλίμακα Young Mania Rating Scale, ισοδυναμία δόσης αντιψυχωσικού, σημείο χρόνου ύφεσης.

Εισαγωγή

Η διπολική διαταραχή αποτελεί μια χρόνια, πολύπλοκη ψυχική κατάσταση, που παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά συννοσηρότητας (συνύπαρξη αγχώδους διαταραχής σε ποσοστό 93% και κάποιας χρήσης ουσιών στο 71%), θνησιμότητας και υψηλού ποσοστού αυτοκτονιών.¹ Αναφέρεται επίσης ότι το 60% των μανιακών επεισοδίων βρέθηκε να προηγείται ή να έπεται ενός καταθλιπτικού επεισοδίου.² Μακροχρόνια θεραπεία με λίθιο μειώνει τον κίνδυνο υποτροπών μανιακού επεισοδίου, πολλοί όμως ασθενείς, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είτε λόγω μη-συμμόρφωσης, υποτροπιάζουν σύντομα.² Είναι γνωστό ότι τα κλασικά αντιψυχωσικά, πολύ περισσότερο τα νέα άτυπα, πέραν της χρησιμοποίησής τους για την αντιψυχωσική, έχουν και αντιμανιακή δράση.³ Από τα κλασικά αντιψυχωσικά, η χλωροπρομαζίνη αρχικά χορηγήθηκε σε μανιακούς ασθενείς, με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της διέγερσης που συνοδεύει τη μανία. Τα τελευταία χρόνια, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των κλασικών αντιψυχωσικών, η χρήση των λεγόμενων άτυπων αντιψυχωσικών, σε σχέση με τα κλασικά, έχει αυξηθεί αποτελώντας την πρώτη θεραπευτική επιλογή. Η χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών οφείλεται στις ιδιότητές τους να σταθεροποιούν τη διάθεση (συναίσθημα), στην αποτελεσματικότητά τους και στις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ΕΠΣ), που τα καθιστούν καλύτερα ανεκτά από τον ασθενή. Εκτός των κλασικών, χλωροπρομαζίνης και αλοπεριδόλης, τα άτυπα αντιψυχωσικά (ολανζαπίνη,^{4,5} ρισπεριδόνη,^{6,7} κουετιαπίνη,⁸ ζιπρασιδόνη,² κλοζαπίνη και αριπιπραζόλη⁹) βρέθηκαν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του οξέος μανιακού επεισοδίου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η συνεχής αξιολόγηση μανιακών ασθενών με διπολική διαταραχή-I (ΔΔ-I) αναφορικά με την αναζήτηση του χρονικού σημείου βελτίωσης της μανιακής συμπτωματολογίας-συμπεριφοράς σε σχέση με την ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου. Η θεραπευτική αγωγή μεταξύ αντιψυχωσικών ουσιών εξετάστηκε και παρουσιάζεται σε ισοδυναμία δόσης της αντιψυχωσικής ουσίας ρισπεριδόνης σε mg ημερησίως.

Υλικό και μέθοδος

Το δείγμα αποτέλεσαν 42 (13 άνδρες) νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΔΔ-I (σε μανιακό επεισόδιο), σε διάστημα 2 ετών. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 41,6 έτη (SD±8,2), ενώ ο μέσος χρόνος έναρξης της διαταραχής 7,9 έτη (SD±4,8). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς τη βαρύτητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς με την κλίμακα του Young, Mania

Rating Scale (YMRS). Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει 11 τομείς καταγραφής εκδηλώσεων μανιακής συμπεριφοράς και συμπτωματολογίας, ακολουθώντας τα κριτήρια του DSM-IV¹⁰ για τη ΔΔ-I, αλλά και της βαρύτητας του μανιακού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, η YMRS εξετάζει (σε πεντάβαθμη έως επτάβαθμη υποδιαίρεση) την ύπαρξη των παρακάτω σημείων: υπερψυμένο-ευφορικό συναίσθημα, αυξημένη κινητική δραστηριότητα, σεξουαλικό ενδιαφέρον, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, ευερεθιστότητα, ρυθμός λόγου και ποσότητα ομιλίας, διαταραχή ομιλίας και σκέψης,¹¹ περιεχόμενο (ιδέες-θέματα μεγαλείου, παραληρητικές ιδέες), διαταρακτική ή επιθετική συμπεριφορά, εμφάνιση του ασθενούς, εναισθησία της αρρώστιας από τον ίδιο τον ασθενή.

Όλοι οι ασθενείς κατά την ψυχιατρική και ψυχολογική εκτίμηση πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια κατά DSM-IV ΔΔ-I σε μανιακό επεισόδιο, δηλαδή παραμονή των ακόλουθων συμπτωμάτων για μία εβδομάδα τουλάχιστον: ευερέθιστο συναίσθημα, υψηλή αυτοεκτίμηση και μεγαλομανία, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, αυξημένη ανάγκη για ομιλία, ιδεοφυγή, διάσπαση προσοχής, αυξημένη στοχοκατευθυνόμενη δραστηριότητα, υπερβολική εμπλοκή σε ευχάριστες δραστηριότητες, κοινωνική και λειτουργική έκπτωση,³ και εκτιμήθηκε ότι έχρηζαν νοσηλείας.

Ακολουθήθηκε η ανά εβδομάδα αξιολόγηση της βαρύτητας της μανιακής συμπεριφοράς και συμπτωματολογίας των ασθενών, για 8 εβδομάδες θεραπείας, ενώ χορηγήθηκε αντιψυχωσική αγωγή. Η μελέτη ήταν απλή-τυφλή, καθώς η μέτρηση της βαρύτητας και πορείας της διαταραχής έγινε από ανεξάρτητο καθορισμένο αξιολογητή της YMRS, ενώ ούτε ο θεράπων ιατρός ούτε ο ασθενής ήταν ενήμεροι για την εβδομαδιαία πορεία ή βαθμολόγηση του ασθενούς στην κλίμακα YMRS.

Η καταγραφή των δοσολογικών σχημάτων των χορηγούμενων αντιψυχωσικών ουσιών γινόταν καθημερινώς. Η μετατροπή όλων των αντιψυχωσικών ουσιών για τις ανάγκες της μελέτης έγινε σε ισοδυναμία δόσεων,¹² με ουσία αναφοράς τη ρισπεριδόνη. Οι τιμές των ισοδύναμων δόσεων (σε ρισπεριδόνη) αντιψυχωσικής ουσίας υπολογίζονταν για κάθε ασθενή ξεχωριστά στο τέλος κάθε εβδομάδας ως μέση ισοδύναμη δόση σε mg ημερησίως και συγκρίνονταν με τη γενική τιμή στην κλίμακα YMRS μετά από αξιολόγηση του κάθε ασθενούς.

Η βαρύτητα του μανιακού επεισοδίου κατά την εισαγωγική νοσηλεία αξιολογήθηκε για τους 23 ασθενείς ως μέτρια (τιμή 28–38 στην YMRS), ενώ για τους 19 ως σημαντική (38–48 YMRS). Η μέση τιμή του δεί-

κτη CGI (Clinical Global Impression Index) των ασθενών κατά την εισαγωγική τους νοσηλεία ήταν 6,7.

Επιπρόσθετα, μελετήθηκαν η συχνότητα νοσηλείας των ασθενών (αριθμός εισαγωγών νοσηλείας) και το διάστημα παραμονής εκτός νοσηλείας (περίοδος ύφεσης), η παρουσία ή μη υποστηρικτικού περιβάλλοντος, η βαρύτητα της διαταραχής, η διαταραχή στον άξονα II και το φύλο.

Για τη στατιστική επεξεργασία όλων των παραπάνω μεταβλητών και την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν η πολυπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (MANOVA) και πολλαπλές δοκιμασίες σύγκρισης (Bonferroni criterion comparison tests) αντί του απλού t-test, καθώς ενδο-διορθώνουν για τη στατιστική πιθανότητα ($P=0,05$), ενώ η χρήση πολλών t-test διαδοχικά αυξάνει τη στατιστική πιθανότητα του 0,05. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος συσχέτισης του Pearson r και η ανάλυση συνδιακύμανσης πολλαπλών παραγόντων (MANCOVA). Στον πίνακα μετατροπής των ημερήσιων δόσεων των αντιψυχωσικών ουσιών σε ισοδύναμη δόση ρισπεριδόνης περιελήφθησαν όλα τα αντιψυχωσικά που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του μανιακού επεισοδίου των ασθενών του δείγματος της μελέτης, δηλαδή χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη, αμιλσουλπρίδη, ζιπρασιδόνη και κλοζαπίνη. Η αριπιπραζόλη δεν είχε εγκριθεί ακόμη στην Ελλάδα, κατά το χρόνο διεξαγωγής της μελέτης.

Σημειώνεται ότι σκοπός της μελέτης δεν ήταν να εξεταστεί, πέραν της επίδρασης της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στην αντιμετώπιση μανιακής συμπτωματολογίας, το ποσοστό επίδρασης των βενζοδιαζεπινών ή σταθεροποιητών της διάθεσης στη μανία.

Στο σημείο αυτό χρειάζεται να αναφερθεί ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, είτε ελάμβαναν ένα μόνο αντιψυχωσικό (18 ασθενείς) είτε συνδυασμό αντιψυχωσικών (24 ασθενείς), ελάμβαναν παράλληλα βενζοδιαζεπίνες και σταθεροποιητές της διάθεσης στο 90,5% του δείγματος. Γνωρίζουμε ότι η συγχρόνηση, στη μελέτη μας, αντιψυχωσικού φαρμάκου με σταθεροποιητές της διάθεσης και βενζοδιαζεπίνες επηρεάζει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων για την επίδραση της αντιψυχωσικής αγωγής, τονίζουμε όμως ότι στόχος ήταν να εξεταστεί σε κλινικές συνθήκες –και όχι σε πειραματικές συνθήκες σύγκρισης μονοθεραπείας μεταξύ αντιψυχωσικών ή σταθεροποιητών της διάθεσης– η συνολική αποτελεσματικότητα της αντιψυχωσικής αγωγής ως βιο-ισοδύναμης δόσης ως προς τη βελτίωση ή μη του μανιακού επεισοδίου. Εξάλλου, είναι γνωστό ότι η κατασταλτική δράση των σταθεροποιητών της διάθεσης και των βενζοδιαζεπινών επέρχεται βραδύτερα από αυτή των αντιψυχωσικών στην αντιμετώπιση της

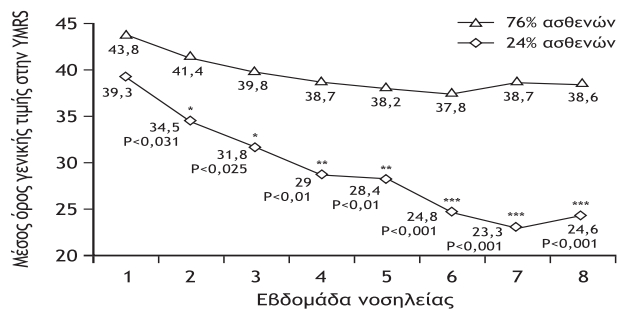
μανίας.^{3,6,9} Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι οι σταθεροποιητές της διάθεσης, αλλά κυρίως ο συνδυασμός τους με αντιψυχωσικά, επιφέρουν μεταβολή της μανιακής συμπτωματολογίας.¹³ Εντούτοις, παραθέτουμε συνοπτικά την αθροιστική συχνότητα χορήγησης κάθε σταθεροποιητή (η αθροιστική συχνότητα υπολογίστηκε ως το γινόμενο του αριθμού των ασθενών, του αριθμού νοσηλείών τους, και του αριθμού των χορηγηθέντων σταθεροποιητών της διάθεσης): οξκαρβαζεπίνη 26,8%, τοπιραμάτη 14,6%, λίθιο (ανθρακικό, θειικό) 14,2%, καρβαμαζεπίνη 12,8%, βαλπροϊκό νάτριο 9,2%, γκαμπαπεντίνη 7,1%, λαμοτριγίνη 5,8%. Τέλος, σημειώνεται ότι εγκεκριμένη ένδειξη για τη ΔΔ-I, μανιακό επεισόδιο, από τα αντιψυχωσικά έχουν η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη,¹⁴ ενώ από τους σταθεροποιητές της διάθεσης το (δι)βαλπροϊκό,¹⁵ και ότι, ως αποτέλεσμα, εμφανίζουν αυξημένη αντι-διεγερτική δράση σε σχέση με άλλες αντιψυχωσικές ουσίες, όπως για παράδειγμα η ζιπρασιδόνη ή η αριπιπραζόλη.

Αποτελέσματα

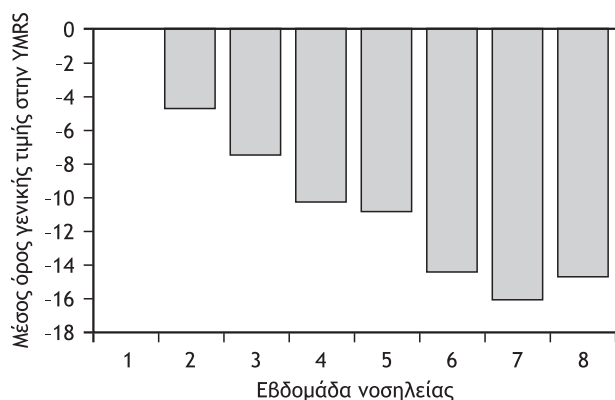
Αναφέρουμε ενδεικτικά ότι ο μέσος αριθμός νοσηλείων του συνόλου των ασθενών ήταν 1,28/έτος. Το 69,1% των ασθενών είχε νοσηλευτεί μία τουλάχιστον φορά, αν όχι λιγότερο, σε διάστημα ενός έτους, ενώ το 28,5% περισσότερες φορές ανά έτος. Αναλυτικότερα, το 7,1% είχε 1,5 νοσηλείες/έτος και το 21,4% 2,2 νοσηλείες/έτος. Ασθενείς με μία τουλάχιστον νοσηλεία ή λιγότερο παρουσίασαν περίοδο ύφεσης κατά μέσο όρο 56,2 εβδομάδες/έτος, ενώ το 28,5% των ασθενών με πάνω από μία εισαγωγές νοσηλείας ανά έτος είχαν διάστημα ύφεσης 22,8 εβδομάδες/έτος.

Με πολυπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (MANOVA) βρέθηκε ότι το 76% των ασθενών παρουσίασε ήδη από την 3η εβδομάδα νοσηλείας στατιστικά σημαντική μείωση στη βαρύτητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς, με μέσο όρο γενικής τιμής στην κλίμακα YMRS 39,3 (SE±2,4) την 1η εβδομάδα νοσηλείας, 34,5 (SE±0,9) τη 2η ($P<0,03$), 31,8 (SE±1,1) την 3η ($P<0,025$) και 29 (SE±1,8) την 4η εβδομάδα νοσηλείας ($P<0,01$) (εικόνα 1), ενώ η πορεία του 24% των ασθενών δείχνει κλινικά μη σημαντική βελτίωση, όπως θα εξηγηθεί παρακάτω.

Η στατιστικά σημαντική ύφεση στα συμπτώματα μανίας αναπαρίσταται με τη μεταβολή του μέσου όρου γενικής τιμής στην κλίμακα YMRS από τα «επίπεδα γραμμής βάσης» της πρώτης εβδομάδας νοσηλείας, ως ποσό μείωσης βαρύτητας συμπτωματολογίας -7,5 την 3η εβδομάδα ($P<0,025$) και -10,3 την 4η εβδομάδα ($P<0,01$) νοσηλείας, όπως φαίνεται στην εικόνα 2. Η σημαντική ύφεση στα συμπτώματα μανίας, παρατηρούμενη ήδη από την 3η εβδομάδα νοσηλείας, δείχνει το σημείο έναρξης ύφεσης των συμπτωμάτων, με τη βελ-



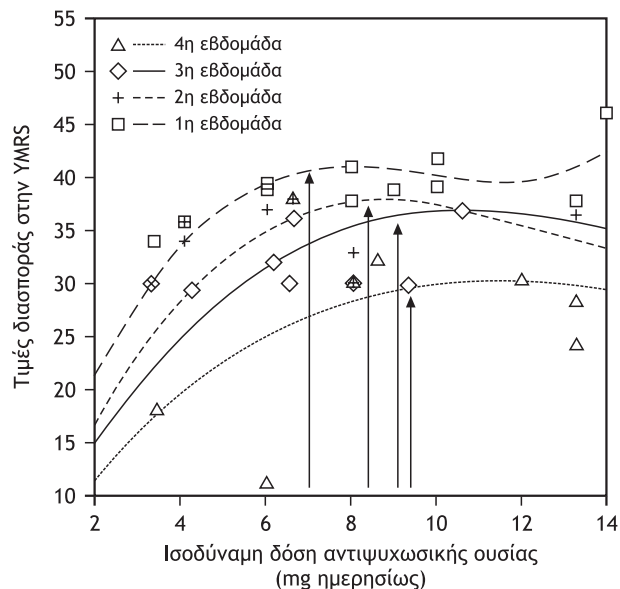
Εικόνα 1. Πορεία ύφεσης μανιακής συμπτωματολογίας για το 76% και το 24% των ασθενών με διπολική διαταραχή-I στη διάρκεια νοσηλείας 8 εβδομάδων. Οι μέσοι όροι τιμών στην εβδομαδιαία αξιολόγηση με την κλίμακα YMRS αναπαριστώνται με ρόμβους και τρίγωνα για το 76% και 24% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι αστερίσκοι αντιπροσωπεύουν το βαθμό στατιστικής σημαντικότητας στη διαφορά ανάμεσα στο 76% και το 24% των ασθενών ανά εβδομάδα νοσηλείας (* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$).



Εικόνα 2. Μεταβολή στα μανιακά συμπτώματα και τη συμπεριφορά από τα επίπεδα βάσης (πρώτη εβδομάδα νοσηλείας) έως την 8η εβδομάδα νοσηλείας.

τίωση να συνεχίζεται, για το 76% των ασθενών, όπως θα επεξηγηθεί παρακάτω, από την 4η εβδομάδα (29 $SE\pm 1,8$, $P<0,01$) στην 5η (28,4 $SE\pm 1,7$, $P<0,01$), στην 6η (24,8 $SE\pm 1,34$, $P<0,001$), στην 7η (23,3 $SE\pm 1,9$, $P<0,001$) και στην 8η εβδομάδα νοσηλείας (24,6 $SE\pm 1,9$, $P<0,001$ πρώτο επίπεδο συντήρησης).

Αντίστοιχα, η χορηγούμενη ισοδύναμη δόση σε αντιψυχωσικό για τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες (εικόνα 3) κυμαινόταν αυξητικά κατά μέσο όρο από 7,2 mg την 1η εβδομάδα σε 8,6 mg τη 2η και 9,3 mg την 3η εβδομάδα νοσηλείας. Η εικόνα 3 αναπαριστά τη διασπορά των τιμών στην κλίμακα YMRS σε σχέση με την ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού στις τέσσερις πρώτες εβδομάδες νοσηλείας των ασθενών ($N=42$).

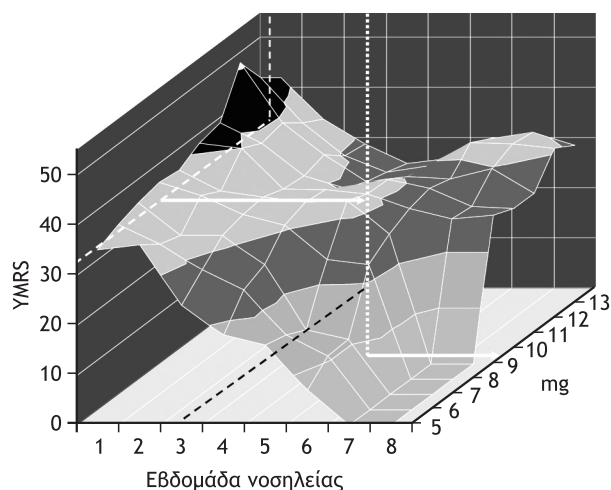


Εικόνα 3. Διάγραμμα διασποράς για το 76% των ασθενών μεταξύ τιμών YMRS και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στις 4 πρώτες εβδομάδες νοσηλείας. Τα βέλη αναπαριστούν τα σημεία των μέσων όρων ανάμεσα σε τιμές YMRS και ισοδύναμη δόση αντιψυχωσικού. Με την ευθεία γραμμή και τετράγωνα συμβολίζεται η καμπύλη των τιμών της 1ης εβδομάδας, με τη διακεκομμένη γραμμή και σταυρούς η καμπύλη των τιμών της 2ης εβδομάδας, με την ευθεία γραμμή και ρόμβους η καμπύλη τιμών της 3ης εβδομάδας και με την ευθεία γραμμή και τρίγωνα η καμπύλη τιμών της 4ης εβδομάδας νοσηλείας.

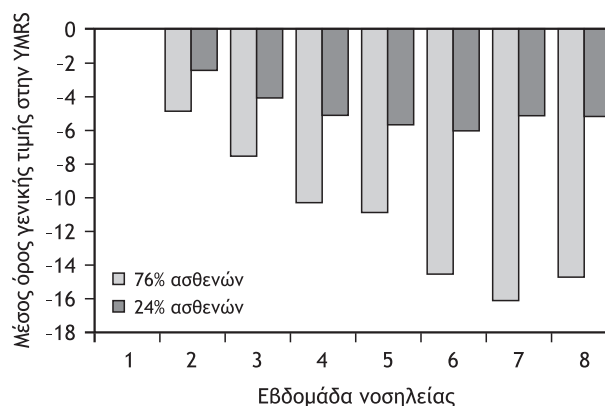
Από την εικόνα 3 φαίνεται ότι η άνοδος της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στα 9,3 mg ημερησίως ($SD\pm 1,3$) και χρονικά περίπου την 3η προς 4η εβδομάδα νοσηλείας, συνθέτει κατά προσέγγιση το σημείο έναρξης ύφεσης της μανιακής συμπτωματολογίας με σταδιακή (στατιστικά σημαντική) μείωση στην τιμή της YMRS ($r^2=0,68$). Τα βέλη στην εικόνα 3 δείχνουν τα εβδομαδιαία σημεία συμβολής του μέσου όρου γενικής τιμής στην κλίμακα YMRS και του μέσου όρου σε mg ημερησίως της εβδομαδιαίας ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού, αναπαριστώντας τη σταδιακή ύφεση των συμπτωμάτων με τη μεταβολή προς τα δεξιά και κάτω στην εικόνα συγκριτικά από την 1η στην 4η εβδομάδα νοσηλείας. Όπως προαναφέρθηκε, στο 76% των ασθενών η ύφεση στα μανιακά συμπτώματα συνεχίστηκε από την 3η-4η εβδομάδα έως και στην 6η ή 7η εβδομάδα νοσηλείας (εικόνα 1), με μέσο όρο γενικής τιμής 28,44 στην κλίμακα YMRS την 5η εβδομάδα ($P<0,001$), 24,8 και 23,3 την 6η και 7η εβδομάδα νοσηλείας, αντίστοιχα, χωρίς να χρειαστεί η περαιτέρω αύξηση στην αντιψυχωσική αγωγή από τα 9,3 στα 9,6 mg ημερησίως. Αντιθέτως, η δόση ισοδυναμίας μειώθηκε στα 6,4 mg ημερησίως την 7η εβδομάδα (ισοδύ-

ναμη αντιψυχωσική δόση συντήρησης). Στην εικόνα 4 αναπαρίσταται συνολικά για όλους τους ασθενείς –και ειδικά για το 76% των ασθενών με ύφεση στα συμπτώματα μανίας και το 24% αυτών με απουσία κλινικά σημαντικής βελτίωσης (βλ. άνω δεξιό τεταρτημόριο στην εικόνα 4)– η συσχέτιση βαρύτητας μανιακής συμπτωματολογίας (με μέσο όρο στην YMRS, αριστερός κάθετος άξονας) και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού (δεξιός κάθετος άξονας) ανά εβδομάδα νοσηλείας (οριζόντιος άξονας). Η στατιστικά σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα μανίας στο 76% των ασθενών σε σχέση με εκείνη του 24% των ασθενών, παρίσταται στη συγκριτική μεταβολή τους από τα «επίπεδα βάσης» της πρώτης εβδομάδας, όπως φαίνεται στην εικόνα 5, με την ομάδα του 24% των ασθενών να μην παρουσιάζει σημαντική βελτίωση ήδη από την 3η εβδομάδα και μετά, ακολουθώντας μια στάσιμη πορεία (επίπεδη γραμμή ανταπόκρισης ασυνάρτητη με τον άξονα των X), σε σύγκριση με τη γραμμική μείωση βαρύτητας της μανιακής συμπτωματολογίας του 76% των ασθενών, όπως φαίνεται στην εικόνα 5 ή στην εικόνα 1.

Η απουσία ανταπόκρισης του 24% των ασθενών στις μεσαίες δόσεις (7 έως \approx 9 mg) ισοδύναμης αντιψυχωσικής δόσης οδήγησε είτε στην αύξηση της δόσης από 9,3 έως \approx 13 mg ημερησίως (εικόνα 4), αντίστοιχα από την 4η έως την 8η εβδομάδα νοσηλείας, είτε στην ενίσχυση ή αλλαγή των σχημάτων αντιψυχωσικής αγωγής με σταθεροποιητές της διάθεσης. Εντούτοις, πέραν μιας ελαφράς ύφεσης των συμπτωμάτων ($P>0,05$),



Εικόνα 4. Συσχέτιση βαρύτητας μανιακής συμπτωματολογίας (σε τιμές YMRS) και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού (σε mg ημερησίως) ανά εβδομάδα νοσηλείας (N=42). Τα βέλη δείχνουν το σημείο έναρξης βελτίωσης των μανιακών συμπτωμάτων, περίπου κατά την 3η εβδομάδα και στα 9,3 mg/ημέρα ισοδύναμης δόσης ρισπεριδόνης αντιψυχωσικής αγωγής.



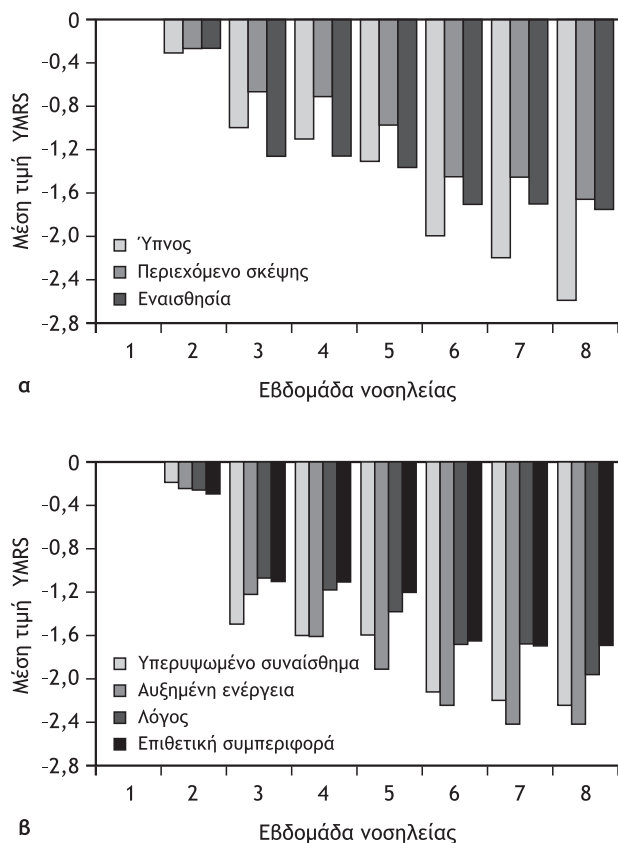
Εικόνα 5. Μεταβολή στα συμπτώματα μανίας από τα επίπεδα βάσης (πρώτης εβδομάδας νοσηλείας) για το 76% και 24% των ασθενών.

δεν επέδρασε ούτε στατιστικά ούτε κλινικά στην ύφεση των σημείων μανιακής συμπτωματολογίας. Στην ανθεκτικότητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς στην αντιψυχωσική αγωγή του 24% των ασθενών (n=10) συνετέλεσαν τρεις παράγοντες: (α) Η βαρύτητα της διαταραχής *per se*, καθώς 8 ασθενείς παρουσίαζαν σημαντική βαρύτητα μανιακών συμπτωμάτων (με μέσο όρο γενικής τιμής 44,3 στην κλίμακα YMRS, $SE\pm 3,7$). (β) Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχε κατά μέσο όρο 3,8 ($SE\pm 1,12$) νοσηλείες το τελευταίο έτος, ανήκοντας στην κατηγορία της ΔΔΙ με ταχεία εναλλαγή φάσεων.^{16,17} (γ) Ο τρίτος παράγοντας σχετίζεται με την ύπαρξη διαταραχής στον άξονα II. Συγκεκριμένα, 4 ασθενείς διαγνώστηκαν με αγχώδη διαταραχή και κρίσεις πανικού, 3 με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή και 3 με μεταιχμιακή διαταραχή (από τους οποίους, μία ασθενής οδηγήθηκε σε απόπειρα αυτοκαταστροφής).

Η στατιστική επεξεργασία στη μεταβολή ειδικών συμπτωμάτων της μανίας, που αντανακλώνται και στην κλίμακα YMRS, παρουσιάζεται στην εικόνα 6. Η μεγαλύτερη κλινική και στατιστική βελτίωση ($P<0,001$), ήδη από την 3η εβδομάδα, παρατηρήθηκε στο υπερυψωμένο συναίσθημα και στην αυξημένη ενέργεια από τα θετικά μανιακά συμπτώματα, καθώς και στην ανάγκη για ύπνο και στη διαταραχή σκέψης και ομιλίας από τα αρνητικά, ενώ η ευερεθιστότητα και η λογόρροια ακολουθούσαν με στατιστικά σημαντική βελτίωση ($P<0,01$).

Συζήτηση

Η αύξηση της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωσικού στα 9,3 mg ($SD\pm 1,3$) και χρονικά περίπου την 3η εβδο-



Εικόνα 6. (α) Μεταβολή των αρνητικών συμπτωμάτων της μανίας και του περιεχομένου της σκέψης από τα επίπεδα βάσης (1η εβδομάδα νοσηλείας). (β) Αντίστοιχη μεταβολή των θετικών συμπτωμάτων.

μάδα νοσηλείας, θέτει διαγνωστικά κατά προσέγγιση το σημείο έναρξης βελτίωσης της μανιακής συμπτωματολογίας με σταδιακή (στατιστικά σημαντική) μείωση στην τιμή της YMRS ($r^2=0,68$). Οι Bowden, Brugger & Swann¹⁸ έδειξαν ότι υπάρχει καταστολή του μανιακού επεισοδίου μετά από χορήγηση λιθίου ή βαλπροϊκού (σε σύγκριση με την ομάδα «εικονικού φαρμάκου») από την 3η εβδομάδα νοσηλείας. Συναφείς είναι και οι αναφορές από δεδομένα πρόσφατων μελετών για την επίδραση των άτυπων αντιψυχωσικών στην υποχώρηση της μανιακής συμπτωματολογίας, με μέσο όρο δόσης 6–10 mg ρισπεριδόνης,¹⁹ ≥ 18 –20 mg ολανζαπίνης,¹⁹ 680–800 mg κουετιαπίνης^{20,21} και 140–160 mg ζιπρασιδόνης.

Επί του συνόλου των ασθενών, η ύφεση στις εκδηλώσεις μανιακής συμπτωματολογίας, δηλαδή η μείωση της βαρύτητας από μέτρια/σημαντική την 1η εβδομάδα νοσηλείας σε ελαφρά την 4η εβδομάδα, παρατη-

ρήθηκε από την 3η–4η εβδομάδα νοσηλείας (χρονικό σημείο βελτίωσης της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς) και μετά. Εξαιρέση αποτέλεσε ένα 24% των ασθενών, όπου η υποχώρηση των συμπτωμάτων δεν επήλθε κατά την 4η–5η εβδομάδα, αλλά ούτε και μέχρι την τελευταία (8η) εβδομάδα αξιολόγησης, μολοντί αυξήθηκε η δόση του αντιψυχωσικού ή δοκιμάστηκαν σχήματα συνδυασμού με σταθεροποιητές της διάθεσης. Στους ασθενείς αυτούς βρέθηκε υψηλή συσχέτιση ανθεκτικότητας συμπτωμάτων,²² βαρύτητας διαταραχής, αριθμού νοσηλείων (υποτροπών), ταχείας εναλλαγής φάσεων και διαταραχής στον άξονα II.³ Από άλλες έρευνες έχει ήδη αναφερθεί η υψηλή συσχέτιση μεταξύ διπολικής διαταραχής και διαταραχών προσωπικότητας, με τη μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας (ΜΔΠ) να παρουσιάζει μια ιδιαίτερη σύνδεση με τη διπολική διαταραχή ως προς τα χαρακτηριστικά έναρξης αλλά και πορείας της διαταραχής.¹ Πιθανά, η συννοσηρότητα της διπολικής διαταραχής στον άξονα I με την ύπαρξη διαταραχών στον άξονα II μπορεί να εξηγήει την ανθεκτικότητα του 24% των ασθενών της μελέτης μας αναφορικά με τη μετατόπιση του χρονικού σημείου ύφεσης πέραν της 8ης εβδομάδας θεραπείας. Συγκεκριμένα, 4 ασθενείς διαγνώστηκαν με αγχώδη διαταραχή και κρίσεις πανικού, 3 με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή και 3 με μεταιχμιακή διαταραχή (από τους οποίους, μία ασθενής οδηγήθηκε σε απόπειρα αυτοκαταστροφής). Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα αντίστοιχα της μελέτης των Brieger et al,²³ οι οποίοι αναφέρουν ότι η συννοσηρότητα ΜΔΠ και ΔΔ-I εμφανίζεται με υψηλά ποσοστά βαρύτητας στις εκδηλώσεις μανίας διπολικών ασθενών, όπως της επιθετικότητας και της παρορμητικής συμπεριφοράς, σε σχέση με διπολικούς ασθενείς χωρίς ΜΔΠ. Πέραν της συσχέτισης διαταραχών προσωπικότητας στον άξονα II και της ΔΔ-I αναφορικά με την κλινική πορεία του ασθενούς και τη συμμόρφωση ή μη στη θεραπεία, ελέγξαμε αν η παρουσία του υποστηρικτικού ή μη περιβάλλοντος συνεπιδρά στη βελτίωση της συμπτωματολογίας των ασθενών. Από την ανάλυση συνδιακύμανσης (MANCOVA) πολλαπλών παραγόντων βρέθηκε ότι το περιβάλλον δεν επιδρά στην κλινική βελτίωση ή μη του διπολικού ασθενούς, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν συνεπιδρά στη συμμόρφωση ή μη του ασθενούς. Από τα στοιχεία της μελέτης μας βρέθηκε ότι σημαντικοί παράγοντες που επιδρούν στην υποχώρηση ή μη των συμπτωμάτων μανίας είναι η βαρύτητα της διαταραχής ($P<0,001$), ο αριθμός εισαγωγών νοσηλείας-υποτροπών ($P<0,01$),² η ταχεία εναλλαγή φάσεων ($P<0,01$)¹⁷ και η διαταραχή στον άξονα II ($P<0,001$),²⁴ όχι όμως και ο παράγοντας φύλου ($P>0,23$).

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας συζητούνται με αναφορά στην κλινική πράξη για το χρονικό σημείο έναρξης της ύφεσης των μανιακών συμπτωμάτων, που παρατηρήθηκε από την 3η εβδομάδα θεραπείας με αντιψυχωσική αγωγή με ισοδυναμία δόσης ρισπεριδόνης περίπου τα 9 mg ημερησίως ως δραστική δόση και περίπου τα 6 mg ως δόση συντήρησης από την 6η εβδομάδα. Τα ευρήματά μας έρχονται σε συμφωνία με αναφορές της βιβλιογραφίας για τη δράση της αντιψυχωσικής αγωγής στη μανία, προφανώς όμως η συνδυασμένη θεραπεία με ένα τουλάχιστον αντιψυχωσικό φάρμακο συνοδευόμενο από ένα σταθεροποιητή της διάθεσης με ένδειξη τη ΔΔ-Ι καθίσταται πιο αποτελεσματική. Η ανάγκη για συνδυασμό αντιψυχωσικού και σταθεροποιητών της διάθεσης φαίνεται πιο επιτακτική, σύμφωνα με αναφορές των Sachs¹⁴ και Bowden,¹⁵ σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που χαρακτηρίζονται ως «δύσκολοι» λόγω της συνύπαρξης με τη μανία διαφόρων παραγόντων, όπως της ανθεκτικότητας των μανιακών συμπτωμάτων,²² της βαρύτητας της δι-

αταραχής, της ταχείας εναλλαγής φάσεων και της διαταραχής στον άξονα ΙΙ.³ Ο κλινικός της ψυχικής υγείας που καλείται να αντιμετωπίσει το διπολικό ασθενή θα πρέπει: (α) αρχικά να διασαφηνίσει διαγνωστικά την ύπαρξη ή μη και τη βαρύτητα των γνωστικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων, θετικών και αρνητικών, και (β) να αξιολογήσει τη συνύπαρξη ή μη, με τη διπολική διαταραχή, χαρακτηριστικών στον άξονα ΙΙ, τη βαρύτητα και τη χρονιότητα της νόσου και να αποφασίσει για το βέλτιστο θεραπευτικό και δοσολογικό σχήμα. Στην προσπάθειά του αυτή θα μπορούσε πιθανά να έχει ως κλινικό οδηγό τα αποτελέσματα της μελέτης μας, σύμφωνα με τα οποία η έναρξη ύφεσης των μανιακών συμπτωμάτων χρονοθετείται στην 3η εβδομάδα μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, η δραστική δόση αντιψυχωσικής αγωγής ανέρχεται περίπου στα 9 mg ισοδύναμης δόσης ρισπεριδόνης ημερησίως και η δόση συντήρησης στα 6 mg, με έναρξη από την 6η εβδομάδα.

Evaluation of remission of manic symptoms after treatment with antipsychotics

M. Georgiades, D. Katsiamanis, D. Grigoriadis, J. Stathakis

Psychiatric Clinic, Adults' Section, "G. Papanikolaou" General Hospital, Exohi, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2007, 18:59–66

We investigated the progress of patients hospitalized with bipolar disorder I (BP-I) at onset in manic episode, who were treated with antipsychotic drugs. The aims of the study were to estimate the time point shift where the patients show an improvement of manic symptoms and its behaviour characteristics, in relevance to the administered equivalent daily doses of antipsychotic drugs. The equivalent dose between antipsychotic drugs was converted with reference to risperidone. 42 manic patients (males=13, mean age=41.6 years) with BP-I were treated daily with conventional and atypical antipsychotics, and evaluated in severity of manic symptoms and their cognitive and behavioural characteristics using Young' Mania Rating Scale. Evaluation of manic symptoms was taking place weekly during hospitalisation in Psychiatric Adult Section Clinic of General Hospital. Manic symptomatology showed a statistical decrease ($P<0.001$) from baseline to the fourth (and lasted up to the eighth) week of hospitalisation in the 76% of patients, with this decrement to reflect the decline of mean total score in YMRS from 39.3 to 29 and to 23.3, respectively. Increasing the mean equivalent antipsychotic dose to 9.3 mg daily ($SD\pm 1.3$) there was a decrement in manic symptomatology with change to occur at about third week of treatment. We discuss the findings either with reference to the point of remission of manic symptoms

Key words: Bipolar disorder I, manic symptomatology, Young Mania Rating Scale, dose equivalent of antipsychotic drugs, time of remission period.

Βιβλιογραφία

1. Kessler RC, Rubiow DR, Holmes C et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997, 27:1079–1089
2. Sachs GS. Unmet clinical needs in bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003, 23(3 Suppl 1):S2–S8
3. Goodwin G, Sachs G. *Fast facts in bipolar disorder*. Oxford, UK, Health Press, 2004
4. Tohen M, Baker RN, Altshuler LL et al. Olanzapine vs divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1011–1017
5. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:841–849
6. Sachs GS et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1146–1154
7. Sachs GS, Ghaem SN. Risperidone vs placebo (combined with lithium or valproate) in acute mania. *Acta Neuropsychiatr* 2000, 12:169
8. Dunayevich E, Strakowski SM. Quetiapine for treatment-resistant mania. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1341
9. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003, 17:149–173
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994
11. Lam D, Watkins E, Hayward P et al. A randomised controlled study of cognitive therapy of relapse prevention for bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:1215–1252
12. Expert Consensus Guideline Series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003, 64(Suppl 12):59
13. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilisers combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1988, 155:12–21
14. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004, 6:213–223
15. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord* 2004, 79:S9–S14
16. Angst J. Modern management of mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S104
17. Vieta E, Gasto C, Colom F et al. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1988, 18:172–174
18. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994, 271:918–924
19. Vieta E. Atypical antipsychotics: options for the treatment of bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S97
20. Vieta E, Goldberg J, Mullen J. Effective dose of quetiapine in the treatment of bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S329
21. Baldassano CF et al. Quetiapine in the treatment of depressive symptoms in bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, 7(Suppl 1):S328
22. Σταμούλη Σ, Τρίκκας Γ, Ραμπαβίλας ΑΔ. Η αντιμετώπιση ειδικών μορφών της διπολικής διαταραχής. *Ψυχιατρική* 2004, 15(Παράρτημα 1):60
23. Brieger P, Ehrh U, Marneros A. Frequency of comorbid personality disorder in bipolar and unipolar affective disorder. *Compr Psychiatry* 2003, 44:28–33
24. Cassidy F, Forest K, Murry E et al. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 55:27–32

Αλληλογραφία: Μ. Γεωργιάδης, Ψυχιατρικό Τμήμα Ενηλίκων, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου» 57 010, Εξοχή Θεσσαλονίκη